

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Doloproct 1 mg/g + 20 mg/g rektalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Doloproct rektalkräm innehåller:
1 mg fluokortolonpivalat och
20 mg lidokainhydroklorid (vattenfri).

Hjälpämne(n) med känd effekt

60 mg Cetostearylalkohol
5 mg bensylalkohol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Rektalkräm
Vit, ogenomskinlig kräm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk lindring av smärta och inflammation hos vuxna i samband med

- hemorrojdsjukdom
- icke-infektiös proktit
- anala eksem

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doloproct rektalkräm bör appliceras två gånger om dagen: en gång på morgonen och en gång på kvällen (upp till ca 1 g kräm per applicering). Under de första behandlingsdagarna kan krämen appliceras tre gånger om dagen. När symtomen förbättrats, är ofta en applicering om dagen tillräcklig.

Den totala behandlingstiden bör inte överstiga 2 veckor.

Vid långvarig kontinuerlig, för frekvent användning eller användning på allt för stora områden med topikal steroider finns det en potentiell risk för att utveckla rebound-symtom (topikal steroidutsättningssyndrom) vid plötslig utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Detta kan förebyggas genom att behandlingen gradvis trappas ner efter långvarig användning, istället för att abrupt avbrytas.

Pediatrisk population

Doloproct rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Doloproct bör appliceras efter tarmtömning. Analområdet skall rengöras noga före användningen.

En fingertoppsenhet av Doloproct rektalkräm appliceras på analområdet med ett finger. Slutmuskeln motstånd övervinns med fingerspetsen. En fingertoppsenhet är den mängd rektalkräm som trycks ut ur tuben och läggs från distala hudveck till fingertoppen på pekfingret hos en vuxen.

Om krämen skall appliceras intrarektalt, måste den medföljande applikatorn skruvas på tuben och spetsen införas i anus. En liten mängd kräm kan sedan appliceras med ett lätt tryck på tuben (för användning och rengöring av applikatorn, se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Doloproct är kontraindicerad vid topikala infektioner i det påverkade området samt om symtom på följande tillstånd finns i det påverkade området:

- specifika hudskador (syfilis, tuberkulos)
- vattkoppor
- vaccinationsreaktioner
- herpes genitalis

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom Doloproct innehåller den aktiva substansen lidokain och ungefär 30 % av den applicerade dosen är systemiskt tillgänglig, bör detta beaktas hos patienter som tar läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm (arytmi).

Försiktighet krävs, så att Doloproct inte kommer i kontakt med ögonen. Händerna bör tvättas noggrant efter användning.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Långvarig kontinuerlig, för frekvent användning eller användning på allt för stora områden med topikala steroider kan leda till att rebound-symtom utvecklas när behandlingen avslutas (topikal steroidutsättningssyndrom). En allvarlig form av rebound-symtom kan utvecklas i form av dermatit med intensiv rodnad, stickande och brännande känsla som kan sprida sig utanför det initiala behandlingsområdet. Det är mer sannolikt att det uppstår när ömtåliga hudområden som ansiktet och bjuvveck behandlas. Utsättningsreaktion bör misstänkas om tillståndet återkommer inom dagar till veckor efter framgångsrik behandling. Återapplicering bör ske med försiktighet och rådgörande med specialist rekommenderas i dessa fall, alternativt bör andra behandlingsalternativ övervägas. Innehållsämnen (polysorbat 60, sorbitanstearat, vitt mjukt paraffin och flytande paraffin) i Doloproct kräm kan reducera effekten och säkerheten av latexprodukter, så som kondomer.

Cetostearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Detta läkemedel innehåller 5 mg bensylalkohol i varje gram rektalkräm.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga data från användning av Doloproct hos gravida kvinnor. Djurstudier med glukokortikosteroider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ett antal epidemiologiska studier tyder på en möjlig ökad risk för gomsplatt hos nyfödda barn vars mödrar behandlats med systemiska glukokortikosteroider under den första trimestern. Gomsplatt är sällsynt, och om systemiska glukokortikosteroider är teratogena kan dessa svara för en ökning av endast ett eller två fall per 1 000 kvinnor som behandlats under graviditeten.

Adekvata data från topikal användning av glukokortikosteroider under graviditet saknas. Risken bör dock vara mindre än vid systemisk administrering eftersom tillgängligheten är mycket låg vid topikal administrering. Generellt sett bör dock topikala beredningar som innehåller glukokortikosteroider inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Den kliniska indikationen för behandling med Doloproct rektalkräm måste noggrant undersökas och fördelarna vägas mot riskerna hos gravida och ammande kvinnor. Framför allt måste användning under längre tid undvikas.

Fertilitet

Eventuella effekter av fluokortolon och dess estrar har inte undersökts. I djurstudier har lidokainhydroklorid inte visat några effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doloproct har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Incidensen av biverkningar har beräknats ur sammanslagna data från kliniska prövningar på 661 patienter.

Ögon

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Dimsyn (se även avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Allergiska hudreaktioner mot något av innehållsämnen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Sveda på appliceringsstället.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Irritation på appliceringsstället.

Efter längre tids behandling med Doloproct rektalkräm (mer än fyra veckor) finns risk för lokala hudförändringar som atrofi, striae eller telangiektasier.

Utsättningsreaktioner

Långvarig kontinuerlig, för frekvent användning eller användning på allt för stora områden med topikala steroider tillhörande samma klass kan leda till utsättningsreaktioner (hudrodnad som kan sprida sig utanför det ursprungligen berörda hudområdet, brännande eller stickande känsla, klåda, fjällning, vätskande blåsor) leda till utveckling av rebound-symtom när behandlingen avslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Studier av den akuta toxiska potentialen hos de aktiva substanserna i Doloproct, visar att det inte finns någon risk för akuta toxiska symtom efter oavsiktlig överdosering vid en enstaka rektal eller perianal applicering av Doloproct.

Efter oavsiktlig nedsväljning av preparatet (t.ex. av flera gram kräm) förväntas de väsentligaste symtomen bli systemeffekter av lidokainhydroklorid, som, beroende på dosen, kan visa sig som allvarliga hjärt-kärlsymtom (nedsatt hjärtfunktion eller i extrema fall hjärtstillestånd) eller symtom relaterade till centrala nervsystemet (kramper, dyspné eller i extrema fall andningsstillestånd).

Behandling

Behandlingen av en överdos inkluderar noggrann övervakning av vitala funktioner, understödjande behandling inklusive syrgastillförsel, och symtomatisk behandling av centrala och kardiovaskulära symtom med till exempel kortverkande barbiturater, beta-sympatomimetika, atropin. Dialys är av ringa betydelse.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: utvärtes medel vid hemorrojder och analfissurer
ATC-kod: C05AA08

Doloproct kan inte avlägsna orsakerna till utveckling av hemorrojdsjukdom, proktit eller anala eksem. En studie efter marknadsintroduktion av Doloproct kräm jämfört med vehikel och fluokortolonpivalat som monoterapi genomfördes på 241 patienter med rektalblödning på grund av hemorrojdsjukdom. Eftersom effektresultaten inte kunde utvärderas på rätt sätt har överlägsenheten hos den fasta kombinationen av aktiva substanser som finns i Doloproct jämfört med fluokortolonpivalat som monoterapi ännu inte fastställts.

Om hemorrojdsjukdom åtföljs av inflammation och eksematösa hudsymtom, kan kombinerad användning av Doloproct rektalkräm och Doloproct suppositorier rekommenderas.

Fluokortolonpivalat

Fluokortolonpivalat hämmar inflammatoriska och allergiska hudreaktioner, och lindrar subjektiva besvär som klåda, sveda och smärta. Substansen minskar kapillärernas dilatation, ödem i interstitialceller och vävnadsinfiltration. Kapillär multiplikation hämmas.

Lidokainhydroklorid

Lidokainhydroklorid är ett ofta använt lokalanestetikum, som har använts i många år. Eftersom det har analgetiska och klådstillande effekter har det funnits vara effektivt vid användning i suppositorier och salvor avsedda för behandling av hemorrojdsjukdom. Lindringen av smärta och klåda beror på inhibering av afferenta nervbanor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter rektal applicering av krämen på friska manliga frivilliga försökspersoner upptogs högst 15 % av dosen fluokortolonpivalat och 30 % av dosen lidokainhydroklorid systemiskt (radioaktivt märkta aktiva substanser).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Baserat på resultaten från konventionella studier av akut toxicitet förväntas inga specifika risker för människa vid terapeutisk användning.

Subkronisk/kronisk toxicitet

För att bedöma den systemiska toleransen efter upprepad applicering av de aktiva substanserna utfördes toxicitetsstudier efter dermal och rektal applicering. De viktigaste effekterna var de typiska symtomen på överdosering av glukokortikosteroiden eller lokalanestetikumet.

Om Doloproct används enligt rekommendationerna förväntas dock ingen farmakodynamisk systempåverkan, baserat på data avseende absorption och biotillgänglighet av de båda aktiva substanserna.

Reproduktionstoxicitet

Baserat på embryotoxicitetsstudier med fluokortolon/fluokortolonhexanoat och lidokainhydroklorid förväntas inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos människa vid användning av Doloproct.

Det finns tecken från djurförsök om att administrering av systemiska glukokortikoider under graviditet skulle kunna bidra till postnatale effekter som kardiovaskulära och/eller metabola sjukdomar, samt permanenta förändringar av glukokortikoidreceptorers täthet, neurotransmittorsättning och i avkommans beteende.

Generellt kan glukokortikosteroider medföra embryotoxiska och teratogena effekter (t.ex. gomsplatt, skelettmissbildningar, intrauterin tillväxthämning, embryoletalitet) i relevanta testsystem. Med tanke på dessa fynd bör särskild försiktighet iaktas vid förskrivning av Doloproct till gravida kvinnor. Resultaten från epidemiologiska studier sammanfattas i avsnitt 4.6.

Fertilitet

Doloprocts eventuella påverkan på fertilitet har inte undersökts.

Lidokainhydroklorid gavs subkutant till råttor vid dosnivåer på 10 mg/kg kroppsvikt under 8 månader. Under denna tid parades djuren tre gånger och inga effekter på fertilitet rapporterades.

Eventuella effekter av fluokortolon och dess estrar på fertilitet har inte undersökts i djur.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

In vitro- och *in vivo*-studier tyder inte på genotoxisk potential för fluokortolon.

Specifika tumorigenicitetsstudier med fluokortolon/fluokortolonpivalat har inte utförts. Baserat på det farmakodynamiska verknings sättet, avsaknaden av belägg för genotoxisk potential, den kemiska strukturen och resultaten från studier av kronisk toxicitet, finns inga misstankar om tumorgen potential för fluokortolonpivalat.

Det finns för närvarande inga tecken på att lidokain skulle vara mutagen. Det finns emellertid tecken på att en metabolit av lidokain, 2,6-xylidin, som förekommer hos råtta och sannolikt även hos människa, skulle kunna ha en mutagen effekt. Dessa tecken baseras på in vitro-tester, i vilka denna metabolit användes i mycket höga, nästan toxiska koncentrationer.

I en karcinogenicitetsstudie på råtta med transplacental exponering och 2 års post partum-behandling med höga doser av 2,6-xylidin observerades såväl maligna som benigna tumörer, särskilt i näshålan (etmoturbinalt), i ett högkänsligt testsystem. Det verkar inte absolut otänkbart att detta kan vara relevant för människa. Av det skälet skall lidokain inte ges i höga doser under längre tid.

Lokal tolerans

Undersökningar avseende lokal tolerans på hud och mukosa visade inga förändringar förutom de lokala biverkningar som är kända för glukokortikoider.

Experimentella undersökningar beträffande möjliga sensibiliseringseffekter har inte utförts med de aktiva substanserna i Doloproct. Litteratordata tyder på att de aktiva substanserna, liksom komponenterna i krämbasen, skulle kunna svara för de allergiska hudreaktioner som endast sporadiskt observeras efter användning av Doloproct. Doloproct förväntas emellertid framkalla kontaktallergier endast i sällsynta fall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Cetostearylalkohol
Paraffin, flytande
Paraffin, vitt mjukt
Natriumedetat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Bensylalkohol (E321)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Öppnad tub: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub, täckt med epoxyharts, med polyetenskruvlock och en polypropenapplikator.

Förpackningsstorlekar:

10 g
15 g

30 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering>

Användning av applikatorn:

Använd inte applikatorn om den är skadad. Skruva på applikatorn ordentligt på tuben. Rengör applikatorn utvändigt med en pappershandduk efter användning. Ta sedan bort rester av produkten i applikatorn med en bomullspinne och rengör igen med en pappershandduk. Skölj applikatorn i varmt vatten i ca 1 minut och torka sedan av den utvändigt med en pappershandduk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21825

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-09-09/2008-11-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-26